FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

PARIJS

ANNÉE 1975

THESE

N° 148

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Doctorat d'Etat)

PAR

Ronald WILMOT

Né le 1er Février 1946 à Montreuil-s/Bois (Seine-Saint-Denis)

Présentée et soutenue publiquement le

L'OSTÉOPOROSE DES HEMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

Discussion du rôle d'une insuffisance parathyroïdienne

Président : Monsieur H. BRICAIRE, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

ANNÉE 1975 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Doctorat d'Etat)

PAR

Ronald WILMOT

Né le 1er Février 1946 à Montreuil-s/Bois (Seine-Saint-Denis)

Présentée et soutenue publiquement le

L'OSTÉOPOROSE DES HEMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

Discussion du rôle d'une insuffisance parathyroïdienne

Président : Monsieur H. BRICAIRE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Agrégé H. BRICAIRE

Membre honoraire du Collège de Médecine des Hôpitaux de PARIS

Chef de Service de l'Hôpital COCHIN

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En hommage respectueux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0030

A Monsieur le Professeur Agrégé GUILMET

Chef du Département d'Anesthésiologie de l'Hôpital ST-ANTOINE

Qui m'a acceptée au sein de son équipe d'anesthésistes.

En témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur R. LACOURBE

Médecin fondateur et Directeur de l'H.I.U.P.

« Il est des dettes inchiffrables
au solde impossible »

A Monsieur le Professeur Agrégé F. DUBOIS

Chirurgien chef de l'Hopital International de l'Université de PARIS

Qui a guidé de sa compréhension bienveillante mon entrée dans le monde chirurgical

A Monsieur le Docteur Gérard DE LA VAISSIERE

Chirurgien Chef de Service de l'Hopital Notre-Dame de Bon Secours

« Pour la fantaisie dans l'Art »

En remerciement pour tout ce qu'il m'a appris

A Monsieur le Docteur CHALLIER

Avec toute ma reconnaissance

A Mademoiselle le Docteur Camille CAPELLE.

En témoignage de mon admiration et
de ma profonde reconnaissance.

A mes Amis

A mon père

A ma mère

I. INTRODUCTION

Depuis la description princeps et le choix du terme d'hémochromatose, par QUINCKE et RECKLINGHAUSEN en 1899, l'attention ne s'est guère relâchée vis-à-vis de cette curieuse imprégnation des tissus par des pigments ferreux, hémosidérine surtout. On sut bientôt distinguer entre hémochromatose idiopathique ayant un caractère héréditaire, et hémochromatose secondaire à une affection hépatique, à une hémopathie, à des transfusions sanguines.

Pour la première forme, l'hémochromatose idiopathique, la symptomatologie apparut fort variée et diverse d'un cas à l'autre, selon la prédominance de l'appareil ou organe particulièrement atteint. Dans la forme complète, cette affection familiale essentiellement masculine est une entité clinique bien définie avec une mélanodermie, une cirrhose hypertrophique sans hypertension portale, sans perturbations importantes des épreuves biologiques, avec un diabète tardif, souvent grave, avec des signes cardiaques et des signes endocriniens. Mais des formes incomplètes ne sont pas rares, et leurs expressions anatomocliniques exigent alors des examens précis afin de remonter à un diagnostic étiologique exact.

"L'hémochromatose, qui a d'abord concerné les spécialistes de l'appareil digestif, puis les cardiologues et les endocrinologistes, est en passe d'intéresser ceux qui soignent les affections ostéo-articulaires" écrivait F. DELBARRE en 1964.

Il existe en effet un nombre non négligeable d'observations publiées ces dernières années qui font état chez des malades atteints d'hémochromatose idiopathique, de manifestations ostéo-articulaires, arthropathies, chondrocalcinose, lésions mal définies, et enfin ostéoporose. Or c'est ici que nous rejoignons l'élément endocrinien de la maladie, car il était tentant de rechercher un éventuel déficit des parathyroïdes. De fait, la surcharge des parathyroïdes en hémosidérine est considérée comme habituelle dans l'hémochromatose, puisque dès 1935 SHELDON l'a retrouvée dans tous les cas dans lesquels les parathyroïdes ont été examinées, sur une série de 311 malades. Cependant cette surcharge ne donne pas nécessairement lieu à un déficit fonctionnel de la glande, et par conséquent ne saurait être ipso facto tenu pour responsable des lésions d'ostéoporose apparaissant au cours d'une hémochromatose primitive. Cependant une recherche plus systématique et de l'existence et de la nature de lésions osseuses, et d'une hypoparathyroïdie, telle qu'elle a été entreprise ces dernières années, apporte des données physiopathogéniques nouvelles dont l'intérêt dogmatique et pratique n'a pas besoin d'être souligné.

Pour faire du problème de l'ostéoporose des hémochromatoses idiopathiques, liées à une dystrophie génétique mais de révélation généralement tardive chez l'homme, nous avons établi et suivi le plan de travail que voici :

- tout d'abord, un "Historique" nous permettra de suivre la chronologie des acquisitions aboutissant au concept actuel de la maladie en général, de ses expressions ostéo-articulaires et plus spécialement ostéoporotiques, en particulier;

- une "Etude anatomoclinique" nous fera situer l'ostéoporose parmi les diverses formes d'atteintes du squelette par les dépôts de sidérine;
- nous envisagerons alors dans une "Etude biochimique" le métabolisme du fer, dans les conditions normales et dans les conditions pathologiques présentes dans les hémochromatoses et objectivées par les explorations isotopiques; ainsi a pu être affirmé l'excès de résorption du fer alimentaire qui se dépose ensuite dans les tissus, stockage longtemps expliqué, à tort par un mécanisme d'excrétion perturbé, par une dégradation accrue de l'hémoglobine, (EPPINGER, von RECKLINGHAUSEN);
- ces éléments nous permettront alors de discuter de la "Physiopathogénie" de l'ostéoporose des hémochromatoses et de faire intervenir un trouble fonctionnel parathyroïdien; il y aura alors lieu de rappeler les données du "Diagnostic positif et différentiel" tant de l'hémochromatose que des lésions ostéoporotiques;
- nous terminerons en évoquant le "Traitement" à la fois symptomatique et étiologique, avec pour objectif l'élimination de la surcharge en fer, origine des désordres anatomocliniques observés dans l'hémochromatose idiopathique, puisque seule cette variété nous intéresse ici.

II. HISTORIQUE

C'est en 1864 que TROUSSEAU le premier, puis HANOT, CHAUFFARD et PIERRE MARIE identifièrent cliniquement l'hémochromatose sous le terme de diabète sucré, avec le trépied séméiologique pigmentation cutanée, hépatomégalie, diabète sucré.

Von RECKLINGHAUSEN suggéra le terme d'hémochromatose qui fut retenu et considéré comme exprimant bien les données histologiques et pathogéniques successivement acquises : l'infiltration des tissus, hépatique surtout, par les pigments ferriques et la surcharge en hémosidérine sont apparues les caractères essentiels. Les recherches se sont alors centrées, pour la pathogénie comme pour le traitement, sur les déviations du métabolisme du fer. L'ensemble des connaissances modernes figure dans le travail de J.H. SHELDON publié à Londres en 1935, WARTER et J.P. WEILL en 1937 montrent l'action des agents chélateurs, méthode de thérapeutique ou test de diagnostic dans l'hémochromatose; les possibilités thérapeutiques dans l'hémochromatose idiopathique sont précisées en 1960 par H. BRICAIRE, DARNIS, DREYFUS, HAMBURGER, NETTER et PEQUIGNOT.

Mais ce n'est qu'à partir de 1960 avec les travaux de F. DELBARRE que les manifestations ostéo-articulaires de l'hémochromatose sont mises en évidence. Cet auteur avait été frappé par la coexistence de signes articulaires chez les sujets atteints d'hémochromatose, mais le diagnostic d'arthrose

semblait justifié par l'âge des malades, comme le pensait également SCHUMACHER. Cependant en 1960 DELBARRE identifia l'ostéoporose dans certains cas d'hémochromatose et l'année suivante décrivit le syndrome ostéoporose-hémochromatose.

NOBILLOT en 1961 lui consacra sa thèse, MEGARBANE son Mémoire de certificat d'Etudes supérieures de rhumatologie. ALBEAUX FERNET et ses collaborateurs constatent en 1962 chez leurs malades des taches ardoisées qui histologiquement s'avèrent correspondre à une sidérose osseuse.

JAFFRES à partir de 1963 publie une série d'études sur les perturbations du métabolisme phosphocalcique, sur la calcinose articulaire diffuse, sur les ostéonécroses aseptiques susceptibles d'être observées au cours des hémochromatoses idiopathiques. Le XXXIVème Congrès Français de Médecine, tenu à Lyon en 1963, consacre aux hémochromatoses des rapports et communications qui en font une mise au point des connaissances de 1963; mais la participation osseuse n'y est pratiquement pas invoquée, pas plus qu'une atteinte parathyroïdienne, alors que les glandes endocrines sont reconnues affectées par la sidérose. C'est donc bien à partir de 1964 que les manifestations ostéo-articulaires en général, l'ostéoporose en particulier, sont plus systématiquement recherchées chez les sujets atteints d'hémochromatose; quant à leur pathogénie, le facteur endocrinien est retenu mais sur le plan de l'hypoandrogénie trouvée importante chez les malades de DELBARRE; l'efficacité de l'hormonothérapie, déterminant la fixation simultanée de calcium et de protéines, ajoutait un argument de plus pour soutenir cette étiologie endocricienne. Mais après avoir établi que les parathyroïdes sont constamment le siège

de dépôts de sidérine, un trouble fonctionnel de ces glandes n'était toujours pas retenu.

BALABANSKI en 1964 décrit les modifications osseuses dans la cirrhose du foie. La même année, puis en 1966, DE SEZE apporte des précisions sur les arthropathies des hémochromatoses, dont il a réuni dix neuf observations; à la description des arthropathies périphériques "avec altérations singulières du tissu osseux sous-chondral" vues par SCHUMACHER chez des malades, de SEZE avait ajouté la notion de chondrocalcinose articulaire. KRA parle d'arthrite avec dépôt synovial de fer en 1965; WAREMBOURG en 1966 rapporte un cas d'hémochromatose avec manifestations articulaires, d'ESHOUGHES la même année apporte un cas d'ostéoporose, tandis que DELBARRE et BONTOUX reviennent sur les signes et complications ostéo-articulaires de l'hémochromatose. BRICAIRE et GUILLON décrivent le syndrome endocrinien des hémochromatoses idiopathiques, en se fondant sur 88 observations. Quant au rôle d'une insuffisance parathyroïdienne, il n'est encore que rarement évoqué. AMAROSE, TARTAGLIA et PROPPS rapportent bien en 1966 un cas d'hypocalcémie chez un enfant de 15 ans présentant une hémochromatose secondaire, post-transfusionnelle; les ostéo-arthropathies des hémochromatoses idiopathiques sont soulignées par NICOLINO, par MORLAT dans sa thèse (Lyon 1967) par Du LAC, par DELOUX dans son Mémoire d'Etudes spéciales de rhumatologie, à propos de 44 observations. La question est traitée en 1968 par HAMILTON, par DORFMANN dans sa thèse (Paris 1968); mais il faut attendre la publication de VACHON, VIGNON, CHATIN et collaborateurs, en 1969, pour entendre parler avec netteté cette fois de l'insuffisance

parathyroïdienne des hémochromatoses. A nouveau les arthropathies sont décrites par GUILLAUMIN (thèse de Dijon 1969); par GRABER DUVERNAY en 1970, SHERMAN, PFEFFERBAUM et BROWN, la même année 1970, apportent une observation d'hémochromatose secondaire, post-transfusionnelle, avec hypoparathyroïdie.

Ce nouvel aspect est repris en détail par PAWLOTSKY entre 1971 et 1974, mais sous des angles divers :
Une observation anatomoclinique parue en 1971 concernait une hémochromatose idiopathique avec hypoparathyroïdie chez une femme de 54 ans, cas superposable à ceux de VACHON et de de SEZE; mais le fait troublant est que le trouble fonctionnel des parathyroïdes peut se faire dans les deux sens, hypo ou hyperfonctionnement, ce dernier chez les sujets jeunes.

PAWLOTSKY en 1973 reprend le problème des perturbations phosphocalciques au cours des hémochromatoses idiopathiques et constate dans deux cas une hyperthyrocalcitoninémie avec manifestations ostéo-articulaires, de type ostéoporotique dans le premier cas.

Ce même auteur enfin, en 1974 sur 27 cas d'hémochromatose idiopathique trouve sept fois une augmentation du taux de parathormone, objectivée par dosage radio-immunologique.

Cette accumulation de données illustre la complexité du problème, puisque d'une part les altérations osseuses peuvent prendre des aspects divers, et que d'autre part la fonction parathyroïdienne supposée responsable peut être perturbée dans le sens d'une hyper ou d'une hyposécrétion de la parathormone.

En reprenant un certain nombre d'observations, nous

allons essayer de mieux éclaircir ces faits d'ostéoporose au cours de certaines hémochromatoses idiopathiques.

III. ETUDE ANATOMOCLINIQUE

L'hémochromatose idiopathique est reconnue maladie héréditaire, dont la transmission se fait sur le mode dominant. Le gène hypersidérémique à pénétrance incomplète n'entrainant un tableau complet que dans une minorité de cas, on se trouve le plus souvent devant des syndromes plus ou moins tronqués, et dont la nature risque d'être difficile à établir.

Le sexe féminin échappe à l'affection grâce à la répétition des soustractions sanguines menstruelles. Les signes essentiels restent la pigmentation, la cirrhose, le diabète, l'atteinte endocrinienne étant authentifiée par l'hypergonadisme, l'insuffisance relative de la corticosurrénale; quant à l'hypoparathyroïdie, reconnue récemment, elle ne s'exprime que par les troubles biochimiques et les lésions osseuses. Par ailleurs l'atteinte cardiaque, avec sclérose myocardique donnant de l'adiastolie, est assez caractéristique.

Les localisations histologiques sont diverses, comme le sont les conséquences fonctionnelles qui en dérivent :

- les organes concernés par les dépôts ferriques, dont les altérations morphologiques peuvent être constatés, sont surtout le foie, la rate, la peau;
- les organes dont l'atteinte ne s'expriment que par des altérations fonctionnelles sont : le myocarde, le pancréas, l'hypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les testicules;
- les organes, enfin, dont les lésions ne suscitent pas de traductions cliniques sont la moëlle osseuse, les ganglions,

l'appareil respiratoire, le tube digestif, les glandes salivaires, les surrénales, le rein, le système nerveux, le squelette enfin. C'est dire que la recherche de la participation ostéoàarticulaire dans les hémochromatoses idiopathiques sera avant tout radiologique et biochimique.

°
° °

Pour bien situer les ostéoporoses parmi les complications ostéo-articulaires des hémochromatoses idiopathiques, nous rappellerons rapidement les autres formes : arthropathies, chondrocalcinose, atteintes mal définies, pour enfin consacrer à l'ostéoporose une étude détaillée.

Les arthropathies ou rhumatisme hémochromatosiques

Essayons tout d'abord d'en préciser la fréquence : Entre 1960 et 1964, DELBARRE a diagnostiqué deux fois des lésions sous-chondrales et trois fois des calcinoses articulaires; de SEZE la même année, sur 25 hémochromatoses, trouve 12 lésions sous-chondrales, 8 chondrocalcinoses articulaires, et 5 arthropathies périphériques. Sur 30 hémochromatoses SCHUMACHER a retenu deux lésions sous-chondrales, une chondrocalcinose articulaire, trois arthropathies sans signe radiologique. MORLAT revoyant 16 dossiers relève 6 altérations sous-chondrales, une chondrocalcinose, 2 arthropathies périphériques sans signes radiologiques. Toutes ces manifestations ostéo-articulaires concernent des hémochromatoses primitives et jamais de formes secondaires. Le sexe masculin prédomine très largement, les cas féminins restant l'exception. Enfin

les phénomènes ostéo-articulaires apparaissent autour de 50 ans.

Le plus souvent l'hémochromatose précède de plusieurs années l'arthropathie, mais parfois aussi ce sont les manifestations articulaires qui ouvrent la scène clinique en précédant de plusieurs années le début apparent de l'hémochromatose. Il est exceptionnel que le début des deux affections soit simultané.

Les arthropathies des hémochromatoses idiopathiques offrent des aspects cliniques très variés, rhumatisme chronique inflammatoire, arthropathie chronique dégénérative, épisodes fluxionnaires, ou encore phénomènes algiques purs, ces diverses modalités pouvant d'ailleurs s'associer chez un même malade. L'étape radiologique est donc décisive, encore que les images varient avec le type de lésion. Dans l'arthropathie, on constate une condensation en bande sous-chondrale, une décalcification microgéodique, de petites érosions cartilagineuses, un pincement irrégulier de l'interligne, un processus ostéophytique discret. Les observations publiées frappent par leur discordance radioclinique, certaines poussées se faisant sans traduction radiologique, alors que certaines images ne donnent pas de signes cliniques concomitants, et par la possible association chez un même sujet d'images arthropathiques et ostéoporotiques. Sont touchées électivement les articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales, au niveau des 2ème et 3ème doigts surtout, souvent avec symétrie. Le syndrome humoral est discret, hypercalcémie modérée, hyper-uricémie primitive, séro-immunologie rhumatoïde négative.

L'évolution connaît divers types : manifestations transitoires, formes chroniques, aggravation très lente, faible efficacité du traitement.

La chondro-calcinose articulaire peut coexister avec l'hémochromatose, alors qu'elle est beaucoup plus rare dans la population rhumatisante tout venant : 12 cas pour 6.000 dossiers revus par FRANCON, 0,3 % des 11.468 dossiers de SCHULTE, 14 cas sur 1.759 malades de SERRE. Au contraire sur 25 hémochromatoses explorées, de SEZE trouve 8 fois une chondrocalcinose articulaire, DELBARRE 3 fois sur 7, SERRE 4 fois sur 16, SCHUMACHER 5 fois sur 41, MORLAT une fois sur 16. La chondrocalcinose de l'hémochromatose diffère de la forme secondaire au diabète, elle est indépendante de la mélanodermie. Très souvent la symptomatologie clinique est estompée, ou nulle. Cette fréquente latence fait que la chondro-calcinose des hémochromatoses sera souvent une découverte radiologique avec image d'imprégnation des cartilages de revêtement articulaire et des fibro-cartilages. Il faut connaître les associations de chondrocalcinose articulaire, lésions sous-chondrales et ostéoporose

Le syndrome humoral est discret : positivité des tests inflammatoires au cours des poussées évolutives, métabolisme phosphocalcique normal, au plus hypercalcémie modérée, inférieure à 110 mg/litre; alcaptonurie absente, négativité de la séro-immunologie rhumatoïde. Seule l'étude cristallographique du liquide synovial ponctionné lors d'une poussée aiguë.

La dépendance de ces arthropathies vis-à-vis de l'hémochromatose ne saurait être mise en doute : association statistiquement élevée, images lésionnelles très stéréotypées

quant à leur répartition topographique. Elles viennent prendre place dans le vaste groupe des arthropathies métaboliques.

°
° °

L'ostéoporose des hémochromatoses idiopathiques

La plupart des auteurs, jusqu'à ces dernières années, ont fait entrer ce type étiologique d'ostéoporose dans le groupe des ostéoporoses endocriniennes, ici d'origine gonadique, et donc devant bénéficier d'une hormonothérapie androgénique. Ce n'est que ces toute dernières années que le facteur hypoparathyroïdien a été évoqué et même souvent prouvé, nous y reviendrons à propos de l'étude physiopathogénique de l'ostéoporose hémochromatosique.

Les images d'ostéoporose sont trouvées avec prédilection au niveau du rachis lombaire, où elles sont à la fois prédominantes et plus facilement visibles.

Ce n'est donc que depuis peu que l'on a recherché et décrit l'ostéoporose des hémochromatoses idiopathiques, ce qui rend difficile l'appréciation de sa fréquence. DELBARRE en a observé six cas en l'espace de cinq années. NOBILLOT sur 38 hémochromatoses revues a décelé six fois une ostéoporose, soit une fréquence de 16 %. SCHUMACHER relève six cas sur 30 soit 20 %, LICHTWITZ deux cas sur 6 soit 33 %. d'ESHOUGUES deux fois sur six cas soit 33 %. de SEZE treize fois sur 25 soit 56 %. MORLAT sur 14 hémochromatoses trouve 10 fois des lésions d'ostéoporose, soit 71 %. L'appréciation de la fréquence est donc très variable, ce que l'on peut expliquer par le petit nombre des cas ayant servi aux calculs, par la diversité des hémochromatoses explorées et par l'imprécision

des critères, l'ostéoporose étant de constatation banale, et ses rapports avec l'hémochromatose exigent beaucoup de rigueur pour pouvoir être affirmés. Pour obtenir un taux de fréquence valable il faudrait que tous les cas d'hémochromatose idiopathique diagnostiqués soient systématiquement explorés radiologiquement à la recherche d'images pathologiques du squelette et plus particulièrement d'aspects de type ostéoporotique. En définitive, le taux de fréquence avancé par DELBARRE : 20 à 25%, semble le plus proche de la réalité. On peut alors s'étonner du peu d'attention accordé jusqu'ici à ce type de lésion osseuse et à sa signification physiopathologique. Certaines caractéristiques sont trouvées dans les hémochromatoses compliquées d'ostéoporose :

- elles sont toutes, toujours, primitives, et ici encore la forme secondaire ne se complique qu'exceptionnellement d'ostéoporose. Seul un cas de MORNINGSTAR cité par d'ESHOUGHES concernait une hémochromatose post-transfusionnelle compliquée d'ostéoporose.

Le sexe masculin prédomine, comme il prédomine dans les hémochromatoses, alors que l'ostéoporose en général se voit plus souvent chez la femme. L'âge moyen se situe autour de 50 ans au moment du diagnostic : le début est donc certainement plus précoce. L'ostéoporose de l'hémochromatose survient donc plus tôt que les ostéoporoses endocriciennes en général.

Les hémochromatoses compliquées d'ostéoporose ne paraissent pas comporter des caractères cliniques particuliers. Les formes muettes, cependant, sont fréquentes. Dans la moitié des cas, l'ostéopathie est une surprise sur les radio-

graphies systématiques du rachis surtout. Parfois cependant il existe quelques signes d'appel, des douleurs lombaires le plus souvent discrètes, mais pouvant irradier le long du sciatique. Les phénomènes algiques s'expliquent par la présence d'altérations rachidiennes associées : trouble statique vertébral, arthrose lombaire, anomalie de la charnière lombo-sacrée, séquelles d'épiphysite, arthrose vertébrale postérieure. Aucun parallélisme cependant ne peut être établi entre les algies et l'importance de la décalcification radiologique. Des images intenses peuvent être indolores, un syndrome algique assez important peut coïncider avec des clichés quasi-normaux. Les fractures pathologiques semblent rares, seul DELBARRE en a rapporté un cas.

Le radiodiagnostic dont nous verrons plus loin le détail permet souvent d'établir la nature ostéoporotique des lésions. Mais il faut compter avec les formes discrètes, difficiles à analyser, et plus encore avec les formes infra-radiologiques (DELBARRE) qui correspondent au stade histologique de l'ostéoporose hémochromatosique, vues surtout chez les sujets jeunes avec un temps d'évolution encore court. A la phase initiale, le syndrome biologique doit être recherché avec soin, encore qu'à bien des égards les dosages s'avèrent pratiquement normaux. C'est ainsi que la calcémie se situe le plus souvent dans les limites physiologiques, donnée que nous aurons à discuter à propos du rôle éventuel des parathyroïdes. Les taux de phosphorémie sont légèrement supérieurs à la normale, et peuvent au maximum atteindre les chiffres de 31, de 48 mg/litre avec une moyenne de 36,6 mg/l dans les cas de MORLAT, dans les six observations d'hémochromatose de

LICHTWITZ dont deux avec ostéoporose et une ostéomalacie. Un malade de DELBARRE a donné une phosphorémie à 47 mg/litre.

La phosphatasémie alcaline est en règle normale. Assez rarement, dans quelques cas où la calcémie a été trouvée abaissée (89 mg/litre et 60 mg/litre dans deux cas rapportés par MORLAT), la calciurie a été également inférieure à la moyenne. Ces faits s'opposent à l'hypercalciurie constatée par certains auteurs (DELBARRE). Quant à la phosphaturie, elle est variable, normale souvent, mais parfois élevée, ce que l'on a interprété comme la traduction d'un hyperfonctionnement parathyroïdien réactionnel à l'abaissement de la calcémie.

En somme, l'exploration statique du métabolisme phosphocalcique ne témoigne pas de modifications très significatives. En particulier l'hypercalciurie, intéressante au cours de l'ostéoporose, s'avère inconstante.

En ce qui concerne enfin l'histopathologie, quelques cas ont comporté une étude sur trépanoponction osseuse. Les images obtenues sont banales, et correspondent à une ostéoporose pure, avec atrophie des travées osseuses, insuffisance des ostéoblastes, absence de tissu ostéoïde. On peut penser que si ce mode d'exploration était davantage généralisé dans les hémochromatoses, il serait possible de déceler plus tôt et sans doute plus fréquemment un processus ostéoporotique au cours des hémochromatoses, alors que le syndrome biologique est pratiquement normal, et que les aspects radiologiques sont encore négatifs, ou discrets.

IV. ETUDE BIOCHIMIQUE

Essentiellement, l'hémochromatose comporte un trouble du métabolisme du fer. La mesure de la sidérémie, celle de la capacité de fixation du fer sérique, vont l'objectiver. Le fer sérique est augmenté, la capacité de fixation un peu diminuée, la capacité latente est très diminuée, voire nulle. Le coefficient de saturation, qui est le test le plus fidèle est constamment élevé, et dépasse 0,8. Les différentes épreuves, charge digestive, avec sa courbe plate, charge intraveineuse, avec chute rapide des valeurs initiales, épreuve du fer radio-actif, toutes ces explorations traduisent bien les anomalies d'incorporation du fer, et la mise en réserve excessive du métal par l'organisme hémochromatosique.

L'élimination du fer est très faible, dans l'hémochromatose comme chez le sujet normal. Il y a donc sidérose (ou hémochromatose) idiopathique, dans laquelle le fer en excès est d'origine diffuse, ce qui l'oppose à l'hémochromatose secondaire, post-transfusionnelle surtout, où le fer en excès provient des globules rouges transfusés. Dans ce dernier cas, il faut que la transfusion atteigne 20 litres de sang soit 10 grammes de fer, chez l'adulte.

°
° °

Nous pensons qu'ici un bref rappel du mécanisme du métabolisme du fer dans l'organisme est nécessaire avant d'aborder l'étude physiopathogénique des manifestations osseuses

et plus particulièrement ostéoporotiques au cours des hémochromatoses.

Le métabolisme du fer est quantitativement dominé par la dégradation et la synthèse de l'hémoglobine, laquelle contient chez l'homme les deux tiers de la quantité totale du fer dans l'organisme, quantité totale qui est de quatre à cinq grammes. Dans les organes de réserve se trouvent de un à deux grammes, sous forme de ferritine et d'hémosidérine. Une petite fraction du fer organique entre dans la constitution d'enzymes héminiques et flavoprotéiniques, et joue un rôle essentiel dans les processus d'oxydation. Le plasma sanguin ne véhicule qu'environ 3 mg de fer lié à la sidérophiline et est renouvelé de huit à dix fois par jour (GAJDOS).

La perte de fer par excrétion est extrêmement faible, de l'ordre de un à deux mg. Cette perte est compensée par l'absorption intestinale, qui ne laisse passer dans l'organisme que la quantité égale à la perte. On estime à 15 mg la quantité de fer apportée quotidiennement par les aliments ingérés. On n'a pas encore réussi à élucider totalement, malgré des recherches isotopiques très poussées, le mécanisme de la régulation biochimique de l'absorption intestinale du fer.

En face de cette faible quantité de 1 à 2 mg de fer excrétée quotidiennement, et quantativement remplacée par l'apport alimentaire, la dégradation physiologique de l'hémoglobine libère 25 mg de fer par jour, fer réutilisé en totalité pour la synthèse du pigment sanguin.

Le mécanisme régulateur du métabolisme apparaît vraiment remarquable, à la lumière des résultats des recherches récentes. Avec une perte et un apport exogène qui ne représen-

tent que 0,20% de la quantité totale du fer de l'organisme, ce mécanisme assure la synthèse de nombreux dérivés ferrugineux héminiques et flavoprotéiniques, et maintient pratiquement constantes la sidérémie, la quantité de l'hémoglobine circulante, et la teneur des organes de réserve en fer.

La précision de cette régulation quantitative ne peut être assurée que par des mouvements extrêmement complexes du métal dans l'organisme. Un interéchange continu du fer s'opère entre la ferritine, l'hémosidérine et la sidérophiline d'une part, et d'autre part entre les divers compartiments du fer, comme la muqueuse intestinale, le plasma sanguin, les globules rouges immatures, et les organes de réserve. Entre ces divers compartiments, sont interposés des pools labiles qui jouent le rôle de véritables tampons permettant le passage du fer entre deux compartiments en sens opposés. Ces incessants aller et retour de fer d'un compartiment à l'autre sont en partie déterminés par l'étendue et la cinétique propres à chaque pool labile. Ils sont également sous la dépendance de réactions enzymatiques nouvellement constatées.

Mais ce délicat mécanisme du métabolisme du fer peut connaître des obstacles, faussant l'équilibre organique du métal et provoquant en particulier des rétentions, des amas excessifs du fer en réserve. C'est ce qui a lieu dans l'hémochromatose. On comprend aisément ce qui a lieu dans les formes post-transfusionnelles, où l'administration répétée de sang assure un apport excessif de fer, que l'on retrouve en dépôts de pigment dans les différents tissus de l'organisme. On comprend moins aisément la perturbation du métabolisme du fer dans les hémochromatoses idiopathiques, mais la nature

héréditaire de celles-ci a permis de supposer que le trouble de la résorption intestinale est sous la dépendance d'une altération enzymatique, comme cela est constaté dans les autres maladies génétiques métaboliques. L'altération frapperait les cellules de la muqueuse duodénale dont l'apoferritine ne serait plus capable de bloquer la résorption intestinale du fer lorsque l'organisme est saturé. Mais il s'agit surtout d'expliquer la pathogénie précise de cette mise en réserve du fer anormalement absorbé par l'intestin. Les signes biochimiques de l'hémochromatose idiopathique sont en effet :

- l'augmentation du taux du fer sérique, normalement de 130 gamma chez l'homme, 180-190 gamma/ml chez la femme. Mais toute hypersidérémie n'est pas nécessairement synonyme d'hémochromatose. On a donc cherché d'autres critères dont le plus précieux est l'étude du coefficient de saturation de la sidérophylline ou transferrine, toujours élevé dans l'hémochromatose et passant de 30% à 70-100% : chiffre qui affirme le diagnostic. L'épreuve du fer radioactif montre une absorption digestive accrue pour le fer, l'étude de l'hypersidérémie provoquée donne une courbe assez haute en plateau. La teneur en fer des tissus est de 8 à 10 fois celle de la normale, et la sidérose est généralisée. Dans le cas particulier des manifestations osseuses, ostéoporotiques surtout, il nous faut rechercher une explication physiopathogénique particulière.

V. PHYSIOPATHOGENIE

La première question qui se pose est de savoir pourquoi et comment une rétention anormale de fer, une sidérose tissulaire généralisée, vont donner une symptomatologie variable d'un cas à l'autre; en ce qui concerne plus particulièrement les complications ostéo-articulaires de l'hémochromatose, l'explication est d'autant plus difficile que ces altérations osseuses sont inconstantes, relativement rares, et polymorphes sur le plan anatomoclinique.

C'est alors que par analogie avec d'autres formes étiologiques d'ostéoporose, on a pensé faire intervenir des facteurs endocriniens, hypogonadisme d'abord, hypoparathyroïdie plus récemment. Au XXXIVème Congrès de Médecine tenu à Lyon en 1964 J. LEDERER, de Louvain, expliquait comme suit le contrôle endocrinien du métabolisme du fer dans l'hémochromatose : *"Le taux du fer sérique considéré comme le reflet de la charge en fer de l'organisme n'a de signification que dans la mesure où l'état endocrinien est normal. En particulier, la différence à ce sujet du taux de fer sérique chez l'homme et chez la femme n'est pas liée à une carence chez cette dernière à une carence due aux menstruations, mais à la différence des hormones sexuelles : la folliculine entraînant expérimentalement anémie et chute du fer plasmatique. L'eunuque fait une anémie réparée par le propionate de testostérone. Le rôle de la thyroïde est également remarquable : hypo ou hyperthyroïdie entraînant une chute du fer sérique. Il n'est tou-*

tefois pas possible d'éclairer la pathogénie de l'hémochromatose par la seule déviation de l'équilibre hormonal".

On remarquera qu'aucune allusion n'a été faite à un trouble fonctionnel parathyroïdien. GILBERT-DREYFUS, au même Congrès, insiste sur l'insuffisance testiculaire, signe majeur dans les hémochromatoses : insuffisance qui pour lui n'est pas primitive, puisque les gonadotrophines sont en règle abaissées, et qui commence à se révéler à la puberté, elle-même tardive et incomplète. Le trouble métabolique joue un rôle pathogénique primordial, sans que l'infiltration de l'antéhypophysaire puisse être considérée comme uniquement responsable, puisqu'elle est absente dans les hémosidéroses expérimentales qui entraînent cependant une atrophie testiculaire.

Pour J. VAGUE, il y a lieu d'étudier l'activité corticosurrénale dans l'hémochromatose : histologiquement on trouve parfois une infiltration pigmentaire et une sclérose de la glomérulée surtout. Cliniquement cependant les signes d'insuffisance sont mineurs, et réductibles par l'ACTH. La suppression de la synthèse du cortisol rend l'hypophyse apte à stimuler l'activité surrénalienne.

Thyroïde : Pour J. CHABOT et ALBEAUX-FERNET, il faut attacher de l'importance à l'abaissement de métabolisme de base signalé depuis longtemps dans les hémochromatoses. En fait, les signes cliniques d'hypothyroïdie font le plus souvent défaut. Cependant la fixation de l'iode radio-actif s'avère réduite dans un tiers des cas, sans qu'on puisse affirmer que ce défaut de captation est d'origine thyroïdienne - ou hypophysaire.

Précisément le rôle de l'hypothyse dans le déficit

endocrinien des hémochromatoses a été envisagé par J. DECOURT et J.P. MICHARD : une insuffisance anté-hypophysaire plus ou moins importante peut être retrouvée dans les hémochromatoses, affectant surtout le secteur gonadique. Il serait intéressant de préciser le rôle propre de l'hypophyse dans chaque cas, par des épreuves dynamiques : stimulation par l'ACTH, la TSH et la gonadotrophine, test au S.U. 4885.

Le syndrome endocrinien des cirrhoses bronzées est résumé par J. de GENNES et H. BRICAIRE : sa netteté est importante dans les formes idiopathiques, alors que les signes endocriniens sont absents ou discrets dans les formes secondaires. Dans les premières, l'insuffisance gonadique est dominante, l'insuffisance surrénalienne est moins constante, et garde surtout un caractère fonctionnel. L'atteinte thyroïdienne est rare, l'hypophyse paraissant, d'après les épreuves, également perturbée.

Ainsi en 1964 toutes les glandes endocrines étaient envisagées dans les hémochromatoses, toutes, sauf les parathyroïdes. Ce n'est vraiment qu'à partir du moment où les manifestations ostéo-articulaires des hémochromatoses ont été plus systématiquement recherchées et étudiées, que le rôle des parathyroïdes a commencé à être envisagé, et cela plus particulièrement lorsque l'ostéopathie prenait la forme d'une ostéoporose. A partir de 1969 et à la suite des travaux de DELBARRE, des observations d'hémochromatose sont publiées signalant la coexistence d'une insuffisance parathyroïdienne :

cas I de VACHON : un homme de 49 ans est hospitalisé pour une symptomatologie complexe qui aboutit au diagnostic d'hémo-

chromatose idiopathique. Cinq ans plus tard, donc à 54 ans le malade, aggravé, est à nouveau hospitalisé. C'est alors que l'on découvre chez lui une hypoparathyroïdie. On constate une ostéoporose, un défaut d'absorption du calcium, la persistance d'une activité parathyroïdienne réelle, mais très diminuée objectivée par l'épreuve de perfusion calcique qui montre une légère augmentation de la phosphorémie, ce qui suggère une possibilité de freinage. Il y a donc malabsorption calcique.

cas de AMAROSE, TARTAGLIA et PROPPS : Chez un jeune garçon de 15 ans on découvre une hémochromatose secondaire, associée à une insuffisance parathyroïdienne, et survenue à la suite de transfusions sanguines multiples pour une anémie type BLACKFAN-DIAMOND découverte alors que l'enfant avait un mois. Pendant ces quinze années, 200 transfusions avaient été nécessaires pour maintenir l'enfant en vie. Il existait par ailleurs une anomalie chromosomique touchant la première paire. Le test de ELLSWORT-HOWARD ayant été douteux, la détermination avec certitude d'une hypoparathyroïdie ou d'une pseudo-hypoparathyroïdie n'a pu être faite.

cas de SHERMAN : Chez un homme de 17 ans, on découvre une anémie aplastique, pendant cinq ans des transfusions répétées sont nécessaires, ayant apporté 541 flacons, soit un apport supplémentaire de 135 g de fer ajoutés à sa réserve personnelle. Les transfusions sont arrêtées en 1951, le malade ayant alors 23 ans. A partir de 1962 (32 ans) les tracés ECG montrent un allongement anormal de QT, évoquant, rétrospectivement une insuffisance parathyroïdienne laquelle est

découverte et confirmée en 1969. L'hypoparathyroïdie paraît donc avoir été constituée onze ans après la découverte d'une hémochromatose post-transfusionnelle. Mais l'étude radiologique du squelette n'a objectivé aucune lésion osseuse.

cas I de VACHON : un homme de 51 ans est trouvé atteint d'une hémochromatose primitive diagnostiquée en 1964. C'est quatre ans plus tard, alors que le malade était âgé de 55 ans, que l'on constate une insuffisance parathyroïdienne. En même temps l'examen radiologique objective des altérations ostéo-articulaires au niveau des deux épaules et des deux hanches, sous la forme d'arthropathies sous-chondrales et d'ostéoporose. A la biopsie osseuse, on obtient un aspect d'ostéoporomalacie. Il existait une malabsorption du calcium sans carence en vitamine D ni trouble de l'absorption des graisses.

cas IV de MORLAT : Chez un homme de 49 ans, l'hémochromatose est affirmée à l'occasion de la découverte d'un diabète avec hépatomégalie et pigmentation. Le gros foie était connu depuis l'âge de 22 ans et avait été confirmé à 32 ans. La sidérémie était à 165 microgrammes, avec un coefficient de saturation à 82%; les tests hépatiques étaient normaux. La glycémie était à 2,09 g/litre, la glycosurie à 69,2 g/24 heures. Seul le diabète fut traité, par insuline.
Cinq ans plus tard le malade est réhospitalisé pour coma hypoglycémique d'origine thérapeutique. Des signes paroxystiques de tétanie hypocalcémique firent entreprendre un bilan osseux et phosphocalcique. A ce moment trois ordres de manifestations coexistent :
l'hémochromatose connue depuis cinq ans, avec sidérémie à

190 microgr. et coefficient de saturation à 83%;

la tétanie, avec signes paroxystiques de tétanie viscérale, digestive et respiratoire, psychiques, crises d'angoisse; signe de Chvostek, signe de Lust, épreuve de Trousseau positive; calcémie inférieure à 80 mg/litre à plusieurs dosages; électromyogramme de confirmation;

l'ostéoporose, indolore, sans impotence fonctionnelle ni raideur rachidienne, mais intense radiologiquement avec tassements vertébraux multiples, diffuse sans fissures de Looser-Milkman.

Les épreuves statiques ont donné :

- calcémie 66, 68, 75, 64 et 75 mg/litre
- phosphorémie 44, 51, 50 et 51 mg/litre
- phosphatases alcalines : 7 U.B.
- calciurie 55, 26, 40, 32, 19 mg/24 heures
- phosphaturie 651, 525, 675, 486, 511 mg/24 heures
- citrémie 32 mg
- hydroxyprolinurie 17,5 19,4 13,2 21,6 18,3 mg/24 heures

soit une moyenne de 18 mg/24 heures.

Les explorations par les traceurs radio-actifs ont mis en évidence un trouble majeur de l'absorption du calcium, retardée, avec taux d'absorption très faible.

Il s'agissait donc, sur le double plan clinique et biologique une tétanie hypocalcémique qui en présence d'un taux de protéines sanguines normal s'expliquait par une carence par trouble de l'absorption intestinale. Une insuffisance testiculaire et un effondrement des 17 CS urinaires reflétaient le syndrome génital qui à lui seul n'expliquait pas le tableau clinique et biologique. Le mécanisme essentiel de la déminéralisation devait être rapporté à cette très

sévère carence calcique. Malgré l'absence de biopsie osseuse, il était possible d'éliminer une ostéomalacie : décalcification indolore sans fissure de Looser-Milkma; calcémie et calciurie basse, phosphorémie élevée, phosphatases alcalines normale, hydroxyprolinurie abaissée, pool calcique bas, échanges osseux réduits tels qu'on les voit dans les tétanies, alors qu'ils sont élevés dans l'ostéomalacie.

Cette carence calcique a été compensée par une hyperactivité parathyroïdienne, la réalité de l'insuffisance parathyroïdienne étant confirmée par le syndrome bioclinique de tétanie. Quant à la pathogénie de l'hypoparathyroïdie, elle peut s'expliquer de plusieurs façons :

- inertie secondaire des parathyroïdes trop longtemps surmenées;
- perte de la réceptivité du squelette à la parathormone;
- hypoparathyroïdie due à l'infiltration ferrique des parathyroïdes : chaque fois que ces glandes ont été examinées, elles ont été trouvées être le siège, dans l'hémochromatose, de dépôts massifs de fer, constamment retrouvés. On a écrit que les trois organes les plus atteints dans l'hémochromatose étaient dans l'ordre de fréquence décroissante : le foie, le pancréas, les parathyroïdes.

Cette observation rapportée en 1967 par MORLAT paraît bien être princeps dans l'illustration de la coexistence : hémochromatose idiopathique, ostéoporose sévère, tétanie par insuffisance parathyroïdienne.

L'observation de BOTT (1971) est également très caractéristique et mérite d'être résumée ici :

- un malade de 62 ans est hospitalisé en 1970 pour hémochromatose associée à des manifestations ostéo-articulaires et à une hypocalcémie. Le diagnostic d'hémochromatose remonte

à 14 ans en arrière et a été fait sur ponction biopsie du foie. Les antécédents familiaux sont négatifs. A l'âge de 25 ans une atteinte pluri-articulaire persistant trois mois n'avait pas reçu de diagnostic étiologique. Depuis dix ans se reproduisent des poussées fluxionnaires des articulations d'allure pseudo-goutteuse, des dorsalgies, une asthénie croissante. Une hypocalcémie à 70 mg/litre est découverte fortuitement lors d'un bilan en 1969.

A l'examen clinique on trouve une pigmentation cutanée, un hypogonadisme. Du bilan biologique nous retiendrons surtout ce qui concerne le métabolisme du fer (Dr SADDI, à Cochin) : le fer sérique est à 248 microgr/100 ml, la capacité latente à 54 microgr/100 ml, la capacité totale à 302 microgr/100 ml, le coefficient de saturation est à 82% pour la sidérophyline. L'épreuve de sidérurie provoquée à la desferrioxamine est positive avec une élimination de 10,78 mg de fer en 24 heures après injection d'un gramme de desferrioxamine, ce qui situe les réserves de fer autour de 10 g. alors que la normale est entre 3 et 5 g.

Le bilan phosphocalcique donne une calcémie abaissée, une phosphorémie augmentée, une calciurie très faible, des phosphatases alcalines subnormales; la clearance du phosphore est très basse, l'épreuve d'hypercalcémie provoquée donne au bout de 24 heures une élimination de 14% du calcium injecté, au lieu des taux normaux entre 20 et 30%.

La tétanie est latente cliniquement, sans crampes, sans contractures, sans angoisse, sans signe de Chvostek, la manoeuvre de Trousseau est hégative. Mais l'électromyogramme donne une activité répétitive sous la forme de doublets

après hyperpnée de cinq minutes. L'électrocardiogramme ne révèle pas d'atteinte cardiaque, mais l'intervalle QT est allongé pour le rythme de 76/minute, avec des ondes T d'aspect ample, pointu, symétrique dans les dérivations précordiales de V2 à V6. Il n'y a pas de cataracte.

Le bilan ostéo-articulaire radiologique motivé par la symptomatologie fonctionnelle, révèle :

- une chondrocalcinose au niveau des deux genoux, de la hanche droite et du carpe gauche;
- une ostéoporose généralisée prédominant sur le bassin et le rachis, avec tassements cunéiformes de D7 et D11. Le résultat anatomopathologique d'une biopsie osseuse en montrant une diminution modérée de la masse osseuse, autorise le diagnostic d'ostéoporose.

L'hémochromatose était bien ici de caractère primitif, étant donné la pigmentation cutanée, l'hépatomégalie sans troubles de la fonction du foie, la sidérémie élevée, supérieure à 200 gamma%; l'absence d'étiologie décelable.

Le syndrome endocrinien comportait une insuffisance antéhypophysaire avec atteinte gonadique et surrénalienne. Le syndrome osseux associait l'ostéoporose et la chondrocalcinose.

Quant à l'insuffisance parathyroïdienne, elle pouvait être affirmée devant :

- une tétanie certes cliniquement latente, par hypocalcémie.

Manquaient des examens plus précis, dosage de la parathormone, contrôle histologique des glandes, mais l'insuffisance parathyroïdienne a pu être retenue par élimination d'autres causes d'hypocalcémie.

Les perturbations du métabolisme phosphocalcique étaient elles aussi significatives : association hypocalcémie hypocalciurie hyperphosphorémie, effondrement de la clearance du phosphore, absence d'activité ostéoclasique sur la biopsie, alors que la parathormone augmente la résorption ostéoclasique.

On pouvait donc conclure à une insuffisance parathyroïdienne mais discuter de son caractère primitif ou secondaire. Le syndrome hypoparathyroïdie chronique - maladie d'Addison - moniliase est à éliminer, de même que l'hypoparathyroïdie post-thyroïdectomie. L'absence d'antécédents familiaux d'atteinte parathyroïdienne, l'apparition tardive à 61 ans de l'hypocalcémie (l'hypoparathyroïdie idiopathique se manifeste dans la seconde enfance), le déroulement chronologique de l'évolution, permettent de rapporter légitimement l'hypoparathyroïdie à l'hémochromatose.

cas de PAWLOTSKY, MARCHETEAU, SIMON, FERRAND et BOUREL (1971)

Il s'agissait ici d'une femme de 54 ans chez qui furent constatées une hémochromatose idiopathique et une hypoparathyroïdie; à cette occasion les auteurs ont repris l'étude des perturbations de l'équilibre phosphocalcique dans l'hémochromatose primitive. Sur ces 44 cas, des perturbations plus ou moins importantes de la fonction parathyroïdienne ont été relevées dans 50% des cas, mais le trouble pouvant aussi bien se faire dans le sens de l'hyperparathyroïdie que dans celui de l'hypoparathyroïdie. L'hyperparathyroïdie a été constatée chez des sujets jeunes, d'un âge moyen de 37 ans alors que l'hypoparathyroïdie concerne des

sujets plus âgés 50 ans en moyenne pour les hypoparathyroïdies frustes, 54 ans en moyenne pour les hypoparathyroïdies franches. Ces faits peuvent être interprétés dans le sens de l'hypothèse du surmenage parathyroïdien secondaire à une malabsorption calcique, sans que le rôle direct de la surcharge ferrique puisse être considéré comme négligeable. En 1971, PAWLOTSKY et ses collaborateurs concluaient :

- si ces résultats se trouvaient confirmés par des études ultérieures, la responsabilité du dysfonctionnement parathyroïdien dans certaines manifestations osseuses et articulaires de l'hémochromatose primitive pourrait être envisagée et peut-être démontrée grâce à la découverte d'éventuelles corrélations statistiquement significatives.

Ces mêmes auteurs sont revenus sur la question en 1973. Ils ont rappelé le résultat de l'étude de 44 observations d'hémochromatose idiopathique montrant différentes perturbations du métabolisme phosphocalcique :

- la clearance du phosphore est élevée dans un tiers des cas, abaissée dans un cinquième des cas environ.

Ces constatations sont à rapprocher de quatre observations d'hypoparathyroïdie antérieurement rapportées. Une nouvelle étude bioclinique a été consacrée à une série de cas d'hémochromatose idiopathique, comportant le dosage plasmatique systématique de la parathormone et de la thyrocalcitonine. Dans deux nouveaux cas, une hyperthyrocalcitonémie a été découverte, caractérisée par des perturbations de l'équilibre phosphocalcique et par des manifestations ostéo-articulaires. La thyrocalcitonine a été dosée par la technique radio-immunologique de MOUKHTAR et MILHAUD.

Dans une première observation, le diagnostic d'hémochromatose a été évoqué chez un homme de 50 ans devant l'association clinique de douleurs abdominales, hypogonadisme, hépatomégalie, diabète. Ce diagnostic est confirmé par une hypersidérémie à 300 gamma pour 100 ml avec saturation de la sidérophiline à 1. A la biopsie hépatique, il a été possible de mettre en évidence une importante surcharge ferrugineuse associée à une sclérose. Le malade souffrait d'une scapulalgie droite et de lombalgies, que les clichés radiologiques ont pu expliquer : il existait en effet une fracture-tassement de L1 d'origine ostéoporotique. L'équilibre phosphocalcique statique est normal, exception faite de la clearance du phosphore élevée à 16,4 ml/minute, et d'une thyrocalcitonémie très élevée à 1,1 ng/ml.

Dans une seconde observation, PAWLOTSKY et ses collaborateurs ont porté le diagnostic d'hémochromatise sur l'association d'une insuffisance cardiaque, d'une mélanodermie, d'une hépatomégalie, d'un diabète. Ce diagnostic est confirmé par une hypersidérémie à 240 gamma pour 100 ml avec saturation de la sidérophiline à 1, et par les résultats de la ponction-biopsie hépatique. Le malade se plaignant d'arthralgies des genoux et des mains, on procède à un examen radiologique qui met en évidence une ostéoporose. Les perturbations de l'équilibre phosphocalcique statique sont caractéristiques de l'hypoparathyroïdie : calcémie à 55 mg/litre, calciurie à 17 mg/24heures: phosphorémie 87 mg/litre, phosphosurie 777 mg/24 heures. La clearance du phosphore est basse, à 4,3 ml/minute. La thyrocalcitonémie est élevée, à 0,4 ng/ml.

Dans la première observation de PAWLOTSKY, l'ensemble des données biologiques recueillies sont concordantes. L'hyperthyrocalcitonémie s'accompagne d'une augmentation modérée de la clearance du phosphore, sans modifications, par ailleurs, de l'équilibre phosphocalcique statique, comme cela a lieu dans les syndromes d'hypercalcitonie. Seul un dosage de la parathormone pourrait permettre de discuter des rôles respectifs dans l'élévation de la clearance du phosphore, de l'hyperthyrocalcitonémie et de l'éventuelle hyperparathyroïdie associée.

Cette concordance, par contre, se retrouve moins dans la seconde observation, puisque l'hyperthyrocalcitonémie coexistait avec des désordres métaboliques témoignant d'une importante insuffisance, voire d'une inactivité de la parathormone. Les perturbations complexes du métabolisme phosphocalcique mises en évidence dans l'hémochromatose idiopathique ne pouvaient recevoir une interprétation valable que par les dosages couplés de la thyrocalcitonine et de la parathormone.

Cette étude vient de donner lieu à une récente publication de PAWLOTSKY et collaborateurs (juillet 1974). Mais cette fois c'est un état d'hyperparathyroïdie que les auteurs devaient mettre en évidence chez sept des 27 malades atteints d'hémochromatose idiopathique étudiés. Nous verrons plus loin que l'hyperparathyroïdie parfois constatée n'est pas en contradiction avec les cas dans lesquels il y a insuffisance fonctionnelle des parathyroïdes :

1. un homme de 41 ans présente une hémochromatose idiopathique, une sidérémie à 205 microgr/100 ml et une

saturation de la sidérophiline à 97%; la calcémie est massivement augmentée, à 122 mg/litre, ce qui est inhabituel dans l'hémochromatose idiopathique; il faut rapprocher de cette hypercalcémie la valeur la plus élevée de parathormonémie trouvée dans ce groupe de sept malades : 1,369 ng/ml. L'intervention chirurgicale fit découvrir un adénome parathyroïdien qui fut excisé et dont la présence peut correspondre à une association fortuite. La phosphorémie était chez ce malade à 35 mg/litre, la thyrocalcitoninémie à < 0,007 ng/ml.

Le second cas concernait un homme de 51 ans reconnu atteint d'hémochromatose idiopathique. Le fer sérique était à 205 microgr/100 ml, la saturation de la sidérophiline à 81%. La calcémie était à 98 mg/litre, la phosphorémie à 42 mg/litre, la parathormonémie à 1,244 ng/ml et la thyrocalcitoninémie à < 0,007.

Le troisième cas était celui d'un homme de 67 ans chez qui le fer sérique était à 160 microgr/100 ml, la saturation de la sidérophyline à 84%, la calcémie à 84 mg/l, la phosphorémie à 32 mg/litre, le taux de parathormone sérique à 1,164 ng/ml et celui de la thyrocalcitonine sérique à 0,4.

Le quatrième cas concernait un homme de 50 ans, dont le fer sérique atteignait 300 microgr/100 ml et le taux de saturation de la sidérophiline 100%; la calcémie était à 98 mg/litre, la phosphorémie à 45 mg/litre, la parathormonémie 1,1 ng/ml et la thyrocalcitoninémie 1,1 ng/ml.

Cinquième cas : un homme de 41 ans présentait un fer sérique à 80 microgrammes/ml et un taux de saturation de la sidérophiline à 25%; une calcémie à 98 mg/litre, une

phosphorémie à 33 mg/litre, une parathormonémie à 1,087, une thyrocalcitoninémie à 0,19.

Un homme de 41 ans, dans la sixième observation, a présenté une sidérémie à 300 microgr/ml et un taux de saturation de la sidérophiline à 100%; la calcémie était à 101 mg/litre, la phosphorémie à 46 mg/litre, la parathormonémie à 1,078 ng/ml et la thyrocalcitonémie à < 0,007.

Enfin dans le septième cas, un homme de 38 ans présentait un taux de fer sérique de 270 microgr/ml, un taux de saturation de la sidérophiline à 90%, une calcémie à 97 mg/litre, une phosphorémie à 42 mg/litre, une parathormonémie à 1,013 et une thyrocalcitoninémie à 0,19 ng/ml.

Selon PAWLOTSKY et collaborateurs, l'hyperparathormonémie des cas II à VII paraît correspondre à un dysfonctionnement parathyroïdien qui serait propre à l'hémochromatose, l'équilibre phosphocalcique statique n'étant que peu altéré, les seules anomalies constantes concernant la clearance du phosphore.

Dans ces observations, à l'inverse de ce qui a été noté dans les autres cas, il existait donc une élévation du taux de la parathormone sérique, et une hyperthyrocalcitoninémie, qui ne lui était d'ailleurs pas nécessairement associée. Il devient ainsi plus difficile de comprendre le mécanisme qui dans l'hémochromatose idiopathique, rendrait compte de la dysfonction parathyroïdienne puisque celle-ci peut prendre aussi bien le sens d'un excès que d'un défaut de sécrétion hormonale des glandes. PAWLOTSKY a formulé deux hypothèses qui ont le mérite d'expliquer aussi bien l'hyper que l'hypoparathyroïdie des hémochromatoses idiopathiques :

Il existe chez ces malades des perturbations extra-parathyroïdiennes, digestives en particulier, qui pourraient être rendues responsables d'une hyperparathyroïdie secondaire. On peut admettre qu'il existe une action stimulatrice directe du fer sur la cellule glandulaire, pouvant faire tardivement à une action inverse liée à l'importance de la surcharge ferrique et à ses conséquences anatomiques.

Ainsi pourrait s'expliquer le fait que l'hypoparathyroïdie puisse également s'observer dans l'hémochromatose idiopathique et cela plus particulièrement chez des sujets plus âgés que ceux qui présentent une hyperparathyroïdie.

On peut être frappé par les analogies qui existent entre les manifestations ostéo-articulaires de l'hémochromatose idiopathique et celles qui apparaissent au cours de l'hyperparathyroïdie primitive. Il est relativement fréquent de plus de constater chez les malades atteints d'hémochromatose primitive une élévation importante du taux de parathormonémie. On arrive ainsi à rapprocher cette hyperparathormonémie des lésions ostéo-articulaires de l'hémochromatose idiopathique. Cela vaut pour les atteintes arthropathiques, pour la chondrocalcinose dans ses divers modes d'expression, mais aussi et surtout, pour l'ostéoporose, sans qu'on puisse totalement écarter, parmi les facteurs étiopathogéniques, l'hypogonadisme si fréquemment présent chez ces malades.

De SEZE et son élève BOTT s'attachent à la seule hypoparathyroïdie dont ils notent la rareté dans l'hémochromatose idiopathique : à leurs cinq cas ils essayent de donner une explication pathogénique en formulant trois hypothèses : ou bien il s'agit d'une insuffisance parathyroïdienne par

surmenage lié à une malasorption prolongée du calcium:
ou bien il s'agit d'une insuffisance secondaire à la disparition d'un éventuel stimulus hypophysaire;
ou bien enfin la surcharge en fer des parathyroïdes peut être rendue responsable de l'insuffisance primitive de ces glandes.

Insuffisance parathyroïdienne par surmenage lié à une malabsorption prolongée du calcium : il est vrai que lorsqu'elle a été recherchée, cette malabsorption calcique a été retrouvée. Chez certains gastrectomisés, avec duodénum exclu, on voit parfois un syndrome endocrinien il est vrai surtout hypophysaire. On peut penser que dans l'hémochromatose, l'excès de fer dans le duodénum et le grêle puisse limiter l'absorption en particulier du calcium, avec réponse parathyroïdienne pour maintenir la calcémie à un taux normal. C'est ce surmenage qui à la longue entraîne une insuffisance parathyroïdienne.

Hypoparathyroïdie par disparition d'un stimulus hypophysaire
Cette hypothèse ne se fonde sur rien de concret, d'autant qu'il n'existe pas d'insuffisance hypophysaire chez les malades atteints d'hémochromatose idiopathique avec hypoparathyroïdie et ostéoporose.

Hypoparathyroïdie primitive par surcharge en fer des parathyroïdes. Elle est plausible, les études anatomopathologiques pratiquées font état de l'imprégnation ferrique pratiquement constante des glandes, alors il est vrai que son retentissement sur la fonction des parathyroïdes n'a pas été retenu ni prouvé. CAZAL et PAGES, MAC DONALD et MALLORY, trouvent un dépôt de fer constant dans les parathyroïdes, atteintes au même titre que le foie et le pancréas dans les hémochromatoses idiopathiques. On arrive ainsi à reconnaître

que la physiopathogénie de l'insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses idiopathiques conserve toutes ses incertitudes, comme reste d'ailleurs obscure la physiopathogénie de l'hémochromatose elle-même. Dans le cas particulier des troubles fonctionnels parathyroïdiens et des lésions ostéo-articulaires surtout ostéoporotiques, il faut pourtant retenir deux facteurs :

- la malabsorption calcique,
- l'imprégnation ferrique des parathyroïdes,

deux facteurs qui peuvent intervenir soit simultanément, soit isolément.

En dehors du fait parathyroïdien l'ostéoporose des hémochromatoses, différente de l'ostéoporose sénile commune, ne provient pas de l'infiltration sidérosique directe de la trame osseuse. Elle ne peut non plus être rattachée au diabète, ni à une insuffisance hépatocytaire.

Bien des auteurs pensent que le rôle des parathyroïdes ne semble pas devoir être retenu dans la genèse de l'ostéoporose; par contre le déficit en stéroïdes génitaux serait d'importance capitale : fréquence de l'hypogonadisme (proche de l'ostéoporose des eunuques, des castrés), prédominance des troubles endocriniens dans les hémochromatoses idiopathiques qui sont celles qui se compliquent d'ostéoporose, efficacité de l'hormonothérapie androgène qui réduit l'hypercalciurie, favorise la fixation calcique de l'os, positive le bilan calcique. Toutefois à cette amélioration biologique et clinique ne correspond pas la correction radiologique des lésions osseuses.

VI. DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL

Chez un malade reconnu atteint d'hémochromatose idiopathique, ce n'est que tardivement qu'apparaîtront les manifestations cliniques et radiologiques ostéo-articulaires et plus particulièrement ostéoporotiques.

Les douleurs osseuses ne sont jamais au premier plan, et c'est généralement l'examen radiologique qui dépiste une ostéoporose, laquelle est parfois déjà importante. L'ostéoporose n'est habituellement décelée que si l'on en fait la recherche systématique, sans attendre les signes cliniques ni même les marques radiologiques, les uns et les autres étant toujours à l'arrière-plan et d'apparition tardive. DELBARRE dit cependant avoir réussi à objectiver l'anomalie métabolique des années avant son expression radiologique, mais en recourant aux épreuves les plus fines.

Il n'y a rien, sinon le contexte, et peut-être un certain effet du traitement, qui distingue cette ostéoporose des autres insuffisances de la trame protidique. Les signes radiologiques sont communs, et n'apparaissent que chez les malades les plus âgés, c'est-à-dire après une certaine durée d'évolution de la maladie. On ne trouve guère d'ostéoporose chez les malades âgés de moins de 40 ans. C'est pourquoi on a pu initialement confondre ces ostéoporoses des hémochromatoses idiopathiques avec les ostéoporoses séniles.

De même les signes biologiques sont ceux que l'on retrouve dans les ostéoporoses les plus typiques. La biopsie

osseuse donne des images d'ostéoporose commune, avec raréfaction et amincissement des travées de l'os spongieux, souvent fracturées par les manipulations, rareté des ostéoblastes, transformation adipeuse de la moëlle, sans bordure ostéoïde.

L'hémochromatose susceptible de se compliquer d'ostéoporose n'offre pas de caractères cliniques distinctifs; il faut cependant retenir qu'il s'agit de formes idiopathiques, de malades de sexe masculin, dont l'âge au premier examen se situe autour de la cinquantaine. Les algies sont inconstantes et sans parallélisme avec les lésions et leur traduction radiologique. Quant à celle-ci, elle est parfois décevante : il existe des formes infra-radiologiques de l'ostéoporose encore au stade histologique pur : cela surtout chez les sujets hémochromatosiques jeunes, avec une évolution encore courte. A la période d'état l'ostéoporose donne une iconographie d'ailleurs nullement spécifique, prédominance au rachis lombaire, hyperclarté osseuse, accentuation de la trame verticale donnant une vertèbre peignée, corps vertébraux cernés d'un trait de crayon, tassement des spondyles, vertèbres en coin, aplatissement en galette, dépression biconcave en lentille. Le seul critère radiologique ne suffit pas, et les examens biologiques sont indispensables:

- calcémie, dans les limites physiologiques;
- phosphorémie légèrement élevée;
- phosphatasémie alcaline normale;
- calciurie abaissée en cas d'hypocalcémie, parfois hypercalciurie;
- phosphaturie de comportement variable.

Ainsi, ni les caractères cliniques, ni les aspects

radiologiques n'apportent d'éléments constants, suggestifs, établissant sans contexte le diagnostic. Reste alors l'anatomopathologie sur trépano-ponction osseuse, décisive, avec ses images d'ostéoporose commune pure. On y constate une atrophie des travées osseuses, une insuffisance des ostéoblastes, une absence de tissu ostéoïde. C'est donc en définitive la pratique systématique de la trépano-ponction osseuse qui permettra de déceler plus tôt et plus fréquemment un processus ostéoporotique au cours des hémochromatoses.

VII. TRAITEMENT

La thérapeutique de l'hémochromatose idiopathique et de ses complications ostéoporotiques reflète la diversité et les incertitudes des concepts physiopathogéniques et de la maladie primitive, et de la lésion osseuse.

Ceux qui avec DELBARRE mettent au premier plan un hypogonadisme, une insuffisance testiculaire, en effet pratiquement constante dans l'hémochromatose, s'adressent en bonne logique à l'hormonothérapie sexuelle. Mais pour obtenir un effet utile, il faut employer des doses très élevées, administrées de façon très prolongée, c'est-à-dire une posologie sans aucune mesure avec une thérapeutique simplement substitutive. De plus, les résultats sont loin d'être parfaits, puisqu'il n'y a pas retour à l'état radiographique normal. Il faut donc tenir compte dans la conduite du traitement, des autres facteurs plus ou moins introqués, insuffisance hépatique, malabsorption du calcium, et également donner la première place aux chélateurs, au traitement ferriprive, donc réduire la rétention excessive en fer et tenter de stimuler la mobilisation des dépôts tissulaires du métal.

Dans des Confrontations Thérapeutiques qui remontent il est vrai à 1960, H. BRICAIRE, F. DARNIS, B. DREYFUS, GILBERT-DREYFUS, J. HAMBURGER, A. NETTER et H. PEQUIGNOT posaient la question : "Quelles sont les possibilités thérapeutiques dans l'hémochromatose idiopathique ? ". Les réponses

en résumé, ont été les suivantes :

- traitement symptomatique - il a pour visées :

le diabète bronzé, qui relève de l'insulinothérapie et d'un régime glucidique modéré, afin d'obtenir la suppression de l'hyperglycémie et de l'hyperglycosurie. Mais ce diabète est grave, évolutif, nécessitant l'insuline dans 96% des cas, quoiqu'insulino-résistant dans 57% des cas, allant vers une aggravation du fait de la cirrhose associée. Le traitement insulinien est de plus compliqué des endocrinopathies associées;

la cirrhose, qui demande un régime adéquat en protides, calories et vitamines;

le syndrome endocrinien, qui commande l'hormonothérapie mâle mais celle-ci augmente l'avidité pour le fer des tissus de l'hémochromatosique. On a préconisé l'utilisation de la gonadotrophine chorionique aux doses efficaces de 1.500 à 5.000 U par jour pendant des semaines, voire des mois (GILBERT-DREYFUS et SAVOIE).

la cardiopathie hémochromatosique, peu influençable directement par la digitale, la quinidine, les diurétiques et le régime désodé;

- plus directement étiologique, le traitement vise à atténuer ou bloquer l'anomalie du métabolisme du fer et ses conséquences. Le but premier est de lutter contre l'anormale absorption digestive du fer alimentaire, par un régime écartant tous les aliments riches en fer; par la prise d'hydroxyde d'alumine qui élève le pH du contenu duodénal et

maintient le fer alimentaire dans sa forme ferrique, moins facilement absorbée que sa forme ferreuse. L'apport carné de phosphates entrave l'absorption digestive du fer; la prescription avant chaque repas de 2 grammes d'inosito-hexaphosphate mixte de calcium et de magnésium a donné des résultats.

Mais beaucoup plus important est l'objectif essentiel de débarrasser les tissus et les organes des énormes stocks de fer qui y sont accumulés. On a donc cherché à provoquer par des moyens chimiques une forte élimination de fer par voie urinaire : B.A.L., chélateurs, saignées répétées.

Le B.A.L. a bien abaissé le fer sérique, mais non la surcharge tissulaire ferrique, et a augmenté la capacité de saturation du sérum en fer.

Les chélateurs ont la propriété de se combiner avec des cations multivalents, cuivre, plomb, mercure, zinc, calcium, fer, etc... du fait de la présence d'azote et d'autres atomes capables de donner des électrons à des métaux qui les requièrent pour compléter leur configuration atomique. L'ion métallique capté est lié spécifiquement aux autres atomes du chélateur et perd ses propriétés ioniques. Ainsi se forment des complexes métalliques solubles non ionisés, non toxiques, rapidement excrétés par le rein. On a surtout utilisé le sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétra-acétique EDTA. Si théoriquement un gramme d'EDTA par jour aurait dû capter 136 mg de fer, en pratique l'action a été beaucoup plus faible, surtout en ce qui concerne l'excrétion urinaire, il ne s'agit donc pas d'une résorption des stocks tissulaires de fer. Cependant l'hémochromatose clinique s'en trouve souvent améliorée.

La seule méthode vraiment capable de débarrasser les tissus des surcharges ferriques qui s'y accumulent. La répétition de saignées abondantes a montré chez les hémochromatosiques une résistance accrue vis-à-vis de l'anémie. Résistance qui ne pouvait s'expliquer que par les stocks pathologiques de fer permettant à ces malades une production exceptionnelle d'hémoglobine (FINCH, BEYERS) et une capacité de synthèse hémoglobinique dépassant considérablement les possibilités physiologiquement permises par des réserves normales de fer. On avait ainsi obtenu la preuve que le fer pathologique des tissus avait été mobilisé pour subvenir aux énormes besoins en hémoglobine lors d'abondantes saignées. Les premiers cas d'hémochromatose traités par les saignées ont été publiés par DAVIS et ARROWSMITH, puis par CACHERA et FAUVERT qui en 1955 et dans les années suivantes traitèrent par des phlébotomies répétées douze cas d'hémochromatose idiopathique. DARNIS a décrit ce traitement : une saignée de 700 cc tous les dix jours soit 2 litres 100 par mois, sans réinjection du plasma comme le font certains auteurs. Naturellement une surveillance hématologique étroite a été nécessaire. Au total, les soustractions peuvent atteindre 50 ou 60 litres, soit 25-30 grammes de fer. La tolérance est cependant excellente, la protidémie ne s'abaisse pas, le volume plasmatique ne se modifie pas. Les coupes histologiques obtenues par ponction-biopsie du foie ont permis de constater en microscopie optique et électronique, une réduction remarquable de la surcharge ferrique de l'organe, sans que la disparition du fer soit totale.

Actuellement, le traitement continue à reposer sur

l'élimination du fer en excès dans l'organisme. Comme chélateur on utilise la desferrioxamine B, qui correspond à l'acide tri-hydroxamique, du groupe des sidéramines dont certaines substances contiennent du fer (ferroxamine). La desferrioxamine, qui n'en contient pas, présente pour lui une affinité particulière pour ce seul métal : 100 mg de produit peuvent fixer 9,9 mg de fer +++, le résultat de cette fixation étant l'hydroxamate complexe de fer, diffusible et s'éliminant par le rein, sans toucher au sodium, au potassium, au magnésium, au zinc. Le méthane sulfonate de desferrioxamine (Desferal Ciba) est utilisé en ampoules de 2 ml dosées à 500 mg, avec une dose quotidienne de trois ampoules (1500 mg) à perfuser en dilution dans 250 cc de sérum physiologique, ou en injections intramusculaires quotidiennes; on ajoute per os des capsules dosées à 250 mg de chlorhydrate de desferrioxamine afin de fixer le fer alimentaire dans le tube digestif et s'opposer à son passage dans la circulation.

A ce traitement médicamenteux on associe les saignées, de 400-600 cc trois fois par mois, ce qui soustrait 7 à 10 g de fer par an, tandis que le desferrioxamine en mobilise 3 à 5 g par voie urinaire dans le même temps.

Le régime qui normalement apporte 10-15 mg de fer par jour peut être rendu ferriprive en évitant le jaune d'oeuf, les épinards, le cresson, les pois, le persil, les endives, les légumes secs, la vitamine C, alors que la présence d'un diabète exige un régime équilibré avec 200 g d'hydrate de carbone et des lipides limités, sans préjudice de l'insulinothérapie. Le déficit corticosurrénal commande

les injections de désoxycorticostérone.

Quant aux manifestations ostéoporotiques, leur traitement se déduit logiquement de leur étiopathogénie, avec correction des déficits endocriniens gonadiques surtout.

VIII. CONCLUSIONS

I. Les hémochromatoses idiopathiques, malgré les très nombreuses recherches qui leur ont été consacrées, conservent encore des obscurités étiopathogéniques, qu'il s'agisse du mécanisme du dépôt excessif de fer dans les tissus, ou des retentissements de celui-ci au niveau des divers appareils et organes. Si le syndrome endocrinien est pratiquement constant, entraînant surtout un hypogonadisme, parmi les autres glandes affectées les parathyroïdes n'ont été que récemment examinées. Or l'accumulation de fer semble y être habituelle.

II. Par ailleurs, l'attention s'est centrée sur les manifestations ostéo-articulaires susceptibles d'accompagner des hémochromatoses idiopathiques : arthropathies, chondrocalcinose, mais aussi ostéoporose, très fréquente si on la recherche systématiquement : mais la symptomatologie clinique est inconstante, parfois absente. Dans d'autres cas l'ostéoporose demeure infra-radiologique, et ne s'objective que sur l'examen histopathologique de ponction-biopsie osseuse, et sur les perturbations du métabolisme phospho-calcique, déterminations statiques et épreuves fonctionnelles.

III. Il était tentant de relier entre elles ces deux constatations récentes, hypoparathyroïdie d'une part, ostéoporose d'autre part. L'ostéoporose des hémochromatosiques est à distinguer des formes séniles, du fait du contexte du terrain, de l'âge

peu avancé des malades. Elle peut être considérée comme relevant d'une insuffisance gonadique. Toutefois la notion fréquemment établie d'une insuffisance parathyroïdienne incite à discuter cette étiologie dans la constitution de l'ostéoporose de l'hémochromatose idiopathique. Il peut s'agir d'une insuffisance parathyroïdienne par surmenage de la glande, lié à une malabsorption prolongée du calcium, ou d'une insuffisance secondaire à la disparition d'un éventuel stimulus hypophysaire, ou encore d'une insuffisance primitive par surcharge en fer des parathyroïdes. Malgré la preuve de certitude de cette dernière pathogénie, il faut retenir deux facteurs intervenant isolément ou simultanément : la malabsorption calcique, l'imprégnation ferrique.

IV. Sur le plan pratique, il semble nécessaire de procéder à une recherche radiologique systématique des lésions ostéoporotiques, et biologique d'une insuffisance parathyroïdienne, afin d'établir aussi précocement que possible, l'hémochromatose idiopathique ayant été reconnue antérieurement, l'atteinte double, osseuse et glandulaire, et afin aussi d'éviter des erreurs de diagnostic. Quant au traitement de l'ostéoporose, il se confond avec celui de la perturbation du métabolisme ferrique, chélateurs, saignées, restriction des aliments apportant le métal, hormonothérapie mâle; parallèlement à une amélioration de la maladie causale, on pourra obtenir une régression mais non la disparition totale de l'ostéoporose.

BIBLIOGRAPHIE

ALBEAUX-FERNET - CHABOT J. - BATAILLE R.
Taches ardoisées dans un cas d'hémochromatose. Etude histologique : sidérose osseuse
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 12 oct. 1962 p. 1060

BALABANSKI L. - HADZHIDEKOV
Modifications osseuses dans la cirrhose du foie
Rev.Int.Hépatol.1964 n°14 p.81-91

BOTT D.
Insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses. A propos d'un cas d'hémochromatose avec manifestations ostéo-articulaires et hypoparathyroïdie
Thèse de Lariboisière Saint Louis 1971

BRICAIRE H. - DARNIS F. - DREYFUS B. - GILBERT-DREYFUS - HAMBURGER J. - NETTER A. - PEQUINOT H.
Quelles sont les possibilités thérapeutiques dans l'hémochromatose idiopathique ?
Presse Méd. 17 déc. 1960 68 p.2191-2194

BRICAIRE H. - GUILLON J. - LEPRAT U. - MODIGLIANI-KOURILSKY E.
Le syndrome endocrinien des hémochromatoses idiopathiques. A propos de 88 observations
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 1966 117 p.909-928

DELBARRE F.
L'ostéoporose des hémochromatoses
Sem.Hôp.Paris 1960 36 p.3279-3295
Le syndrome ostéoporose hémochromatose
Entretiens de Bichat 1961 p.325-330
Les manifestations ostéo-articulaires de l'hémochromatose
Presse Méd.1964 72 p.2973-2978

DELBARRE F. - BONTOUX D.
Signes et complications ostéo-articulaires de l'hémochromatose
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 1966 117 p.881-892

DELOUX G.
A propos de cinq cas de chondrocalcinose articulaire dans une série de 44 malades atteints d'hémochromatose
Mémoire CES Rhumatol.Paris 1967 52 pp

D'ESHOUGHES J.R.
L'ostéoporose des hémochromatoses
Sem.Hôp.Paris 30 nov.1966 p.27-29

DORFMANN H.
Manifestations articulaires de 1'hémochromatose
Thèse de Paris 1968

DU LAC Y. - DELOUX G. - DEUIL R.
Arthropathies et chondrocalcinoses au cours des hémochromatoses
Revue Rhum.1967 34 p.758-769

ESPOSITO A. - LANZETTA A.
La calcitonine. Effets sur le cartilage et sur la greffe osseuse
Nouv.Presse Méd.1er juil1.1972 I p.1847-1850

GAJDOS A.
La biochimie du métabolisme du fer
Presse Méd. 12 juin 1965 73 p.1689-1694
19 juin 1965 73 p.1751-1754

GRABER-DUVERNAY J. - GRABER-DUVERNAY B.
A propos des manifestations articulaires de 1'hémochromatose
Rhumat.1970 p.193-202

GUILLAUMIN J.
Contribution à 1'étude des arthropathies de 1'hémochromatose
Thèse de Dijon 1969

HAMILTON E. - WILLIAMS L. - BARLOW K.A. - SMITH P.M.
The arthropathies of idiopathic haemochromatosis
Quart.Journ.Med.1968 37 p.171-182

JAFFRES R.
Troubles du métabolisme phospho-calcique de type ostéomalacique dans un cas d'hémochromatose familiale
Revue Rhum.mars 1963 p.120-124

JAFFRES R. - KERBRAT G.
Calcinose articulaire diffuse chez deux frères atteints d'hémochromatose
Revue Rhum.1965 7 p.431-438

JAFFRES R. - LAUNAY G.
Ostéonécrose aseptique bilatérale des hanches chez un malade atteint d'hémochromatose
Revue Rhum.1966 33 p.269-272

KRA S.J. - HOLLINGWORTH J.W.
Arthritis with synovial iron deposition in a patient with hemochromatosis
New Engl.Journ.Med.1965 272 p.1268-1271

MEGARBANE N.
Essais de réalisation expérimentale du syndrome ostéo-porose-hémochromatose
Mém.Cettificat CES Rhum.Paris 1961

MORLAT C.
Les manifestations ostéo-articulaires au cours des hémochromatoses
Thèse de Lyon 1967

NICOLINO J. - LUCCIANI J.M.
A propos des ostéo-arthropathies des hémochromatoses idiopathiques
Le diabète 1967 15 p.196-200

NOBILLOT A.
Les ostéoporoses des hémochromatoses
Thèse de Paris 1961 122 pp

PAWLOTSKY Y. - MARCHETEAU M. - SIMON M. - FERRAND B. - BOUREL M.
Hémochromatose et Hypoparathyroïdie
Presse Méd.13 nov.1971 79 p.2179
Observation anatomoclinique d'une hémochromatose avec hypoparathyroïdie et cancer du foie
Revue du Rhum.1972 39 p.259-270
Hyperthyrocalcitonémie dans l'hémochromatose idiopathique
Presse Méd. 30 juin 1974 2 p.1793

PAWLOTSKY Y. - ROUSSEY M. - HANY Y. - SIMON M. - BOUREL M.
Hyperparathormonémie dans l'hémochromatose idiopathique
Nouv.Presse Méd. 20-27 juin 1974 3 p.1757-1758

PESTEL M.
Les hémochromatoses
Presse Méd. 18 avril 1964 72 p.1139-1141

PETITE J.P.
Le démembrement des hémochromatoses
Presse Méd. 16 juin 1962 70 p.1474

SCHUMACHER H.R.
Hemochromatosis and arthritis
Arthritis and Rheumatism 1964 7 p.41-50

de SEZE S. - HUBAULT A. - WELFRING J. - KAHN M.P. - SOLNICA
Les arthropathies des hémochromatoses. A propos de 19 observations.
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 1966 117 p.875-880
Revue du Rhum.1964 31 p.479-485
Semaine Hôp.Paris 1966 42 p.2472-2482

SHELDON J.H.
Haemochromatosis
8° Londres 1935 Oxford Univ.Press

VACHON A. - VIGNON G. - CHATIN B. - PANSU D. - CHAPUY C.
Insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses
Actualités hépato-gastro-entérol.1969 5 p.B243-B255

WAREMBOURG H. - JAILLARD J. - DUCATILLON P.
A propos d'un cas d'hémochromatose avec manifestations articulaires
Lille Méd.1966 11 p.892-895

WARTER J. - WEILL J.P.
Les agents chélateurs dans l'hémochromatose. Méthode de thérapeutique ou test de diagnostic ?
Presse Méd. 10 août 1957 65 p.1371-1373

°°° Les hémochromatoses
XXXIVème Congrès Français de Médecine Lyon 26-28 sept. 1963.

TABLE DES MATIERES

		Pages
I	- Introduction	1
II	- Historique	4
III	- Etude anatomoclinique	9
IV	- Etude biochimique	17
V	- Physiopathogénie	21
VI	- Diagnostic positif et différentiel	39
VII	- Traitement	42
VIII	- Conclusions	48
	Bibliographie	50